

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор - проректор по научной работе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»
д.филос. н., профессор



« 2020 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертационной работы Харченко Дарьи Константиновны «Оксидативный стресс при преэклампсии: диагностика и прогнозирование», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Харченко Д.К. посвящена прогнозированию и оптимизации диагностики преэклампсии на основании изучения особенностей оксидативного стресса.

Преэклампсия (ПЭ) относится к наиболее сложным и важным проблемам научного и практического акушерства, составляя основную часть всех гипертензивных состояний во время беременности.

Показано, что ранняя и поздняя ПЭ могут иметь различную патофизиологические варианты. ПЭ с ранним началом, в отличие от поздней, обычно сопровождается ишемическими нарушениями в плаценте и задержкой роста плода. Поздняя ПЭ ассоциируется с низкоградиентным хроническим воспалением, более высоким индексом массы тела,

инсулинорезистентностью. В рамках концепции персонализированной медицины будущие направления исследований по прогнозированию и профилактике ПЭ должны основываться на выявлении и уточнении подтипов ПЭ с учетом влияния материнских конституционных факторов для стратификации пациентов на основе специфических биомаркеров. Основные исследования и клинические данные показывают, что дезадаптация и неадекватная инвазия цитотрофобласта и ремоделирование маточных артерий, характерные для преэклампсии, являются результатом внутренних факторов (аномальная биология трофобластов), действующих в сочетании с внешними материнскими маточными факторами. Эти внешние факторы, действующие вокруг маточных артерий, включают нарушенное децидуальное ремоделирование, нарушение функции маточных клеток-киллеров (NK) и недостаточную экспрессию молекул адгезии эндотелием.

Поскольку этиология и патогенез преэклампсии до конца не выяснены, профилактика и максимально ранняя ее диагностика определяют направление для дальнейших исследований. Известно, что при гипертензивных расстройствах при беременности интенсивная окислительная активность преобладает над антиоксидантной защитой. В результате этого возникает окислительный стресс, что вызывает биохимические нарушения внутри клеток и в межклеточном пространстве. В системном воспалительном ответе могут быть задействованы как иммунные, так и неиммунные клетки, системы свертывания крови и комплимента. Связь между различными компонентами системного воспалительного ответа осуществляется большим количеством секретируемых белков, таких как цитокины, хемокины и ростовые факторы. В соответствии с вышеизложенным, предполагается, что индуцированная беременностью, гипертензия – это состояние с чрезвычайно повышенным окислительным стрессом, что подтверждает целесообразность проводимых исследований в этой области

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Выполнение поставленных целей и задач настоящей работы требовало использования различных комплексных подходов для полного клинико-лабораторного обследования и наблюдения за беременными, включенными в исследование. Данное научное исследование носило характер одномоментного поперечного исследования.

В исследование было включено 250 историй родов женщин, поступивших и родоразрешенных в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.И. Кулакова» Минздрава. Было отобрано 60 пациенток с умеренной и тяжелой преэклампсией и 155 женщин с физиологически протекавшей беременностью. Кроме того, пациентки были разделены на 2 группы: первую группу составили 60 женщин с преэклампсией (ПЭ), вторую группу - 155 условно здоровых беременных с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и физиологическим течением данной беременности. Женщины первой группы были разделены на Ia подгруппу-ранняя ПЭ (n=35), с манифестацией до 34 недели гестации и Ib-поздняя ПЭ (n=25).

На 1 этапе был проведен корреляционный анализ анамнестических данных пациенток с развитием ПЭ для выявления факторов риска. С этой целью были проанализированы данные анамнеза, паритет, соматический и гинекологический статус беременных, течение и исходы данной беременности. На 2 этапе работы проводилось исследование спонтанного и индуцированного стандартными стимуляторами образования радикалов кислорода. На 3 этапе проводилось определение концентрации изоформ TGF β (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3) в плазме периферической крови. На 4 этапе работы был проведен ретроспективный анализ клинического анализа крови беременных с целью изучения содержания нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов, отношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), отношения тромбоцитов к лимфоцитам (TLR), среднего объема тромбоцитов (MPV), анизоцитоза тромбоцитов (PDW) в клиническом анализе крови женщин.

Проведение комплексного исследования позволило автору уточнить новые звенья патогенеза преэклампсии с позиций развития неадекватного оксидативного стресса и выделить наиболее значимые прогностические и диагностические критерии преэклампсии.

Значимость для науки и практики полученных соискателем результатов

Выполненная Харченко Дарьей Константиновной диссертационная работа имеет большое практическое значение и высокую значимость для клинической практики.

На основании совокупности клинических и анамнестических данных, полученных в результате исследования, были выделены критерии, позволяющие отнести женщин в группу риска развития преэклампсии.

По результатам изучения особенностей оксидативного стресса при преэклампсии было показано, что определение праймированных нейтрофилов имеет высокую диагностическую значимость и позволяет определять степень тяжести данного гипертензивного расстройства с целью определения дальнейшей тактики ведения беременности. Кроме того, ROC-анализ уровня TGF- β 3 показал высокую диагностическую ценность определения TGF- β 3 женщин с ПЭ (чувствительность 78%, специфичность 66,7%, AUC=0,80). Это дает возможность предполагать, что именно TGF- β 3 изоформа играет значимую роль в патогенезе ПЭ и может являться предиктором развития заболевания.

Было проведено исследование влияния плазмы женщин с преэклампсией на образование АФК в клетках, которое показало, что клетки под действием плазмы значительно сильнее активировали продукцию АФК по сравнению с группой сравнения и с действием плазмы женщин с физиологически протекающей беременностью. Кроме того, амниотическая жидкость беременных с ПЭ активировала продукцию АФК клетками в большей степени, чем плазма. Следует отметить, что в клетках в результате увеличения продукции радикалов кислорода происходит увеличение их апоптоза.

Полученные результаты подтверждают значимость оксидативного стресса в формировании ПЭ, что согласуется с многочисленными исследованиями.

Таким образом, полученные результаты, с одной стороны, объясняют патогенетические аспекты развития ПЭ, с другой – определяют перспективность применения выделенных маркеров в качестве предикторов ее развития.

На основании полученных результатов автором сформулирован алгоритм прогнозирования и диагностики преэклампсии, использование которого поможет проводить своевременные диагностические и лечебные мероприятия и улучшить перинатальные исходы.

Структура и содержание работы

Диссертация написана по традиционному плану, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Библиографический указатель достаточно широк и включает в себя 217 работ цитируемых авторов, в том числе 14 на русском и 203 – на других языках.

Работа выполнена на достаточном клиническом материале. В работе использованы современные методы обследования пациенток. Результаты исследования изложены на хорошем методическом уровне, иллюстрированы достаточным количеством таблиц и рисунков, являются статистически достоверными.

Выводы логично вытекают из содержания диссертации. Практические рекомендации соответствуют содержанию работы и могут быть использованы в практическом здравоохранении.

Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы

Результаты данного исследования можно использовать в разработке образовательных программ, сертификационных циклов, лекций для ординаторов и врачей акушеров-гинекологов, а также для подготовки

информационных материалов, для продолжения соответствующих исследований научными коллективами.

Основные результаты исследования имеют большое значение для практического здравоохранения и внедрены в работу акушерских отделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова» Минздрава России и могут быть рекомендован для работы врачей различных регионов России, работающих в системе специализированной акушерско-гинекологической помощи.

Публикации по теме диссертации

Основные результаты диссертации опубликованы в 9 научных работах, из которых 5 входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, определенных ВАК.

Заключение

Диссертационная работа Харченко Дарьи Константиновны на тему: «Оксидативный стресс при преэклампсии: диагностика и прогнозирование», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Кан Натальи Енкыновны и доктора биологических наук, профессора Асташкина Евгения Ивановича, представляет собой законченную полноценную научно-квалификационную работу, в которой решена научная задача по выявлению прогностических маркеров преэклампсии и оценки степени ее тяжести на основе изучения особенностей оксидативного стресса и продукции активных форм кислорода. Научная новизна, достоверность полученных данных, практическая значимость результатов исследования позволяет считать, что диссертационная работа Харченко Дарьи Константиновны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает

присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Харченко Дарьи Константиновны на тему «Оксидативный стресс при преэклампсии: диагностика и прогнозирование», обсужден и утвержден на заседании сотрудников кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН Министерства науки и высшего образования; протокол №7 от 22 января 2020 года.

Отзыв подготовил – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН (119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 6; тел. 8 (499) 137-48-81; e-mail: kostin_in@pfur.ru)

Костин Игорь Николаевич

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН, член-корреспондент РАН профессор, доктор медицинских наук (119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 6; тел. 8 (499) 137-48-81; e-mail: radzinsky@mail.ru)

Радзинский Виктор Евсеевич

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РУДН
д. физ.-мат. наук, профессор



Владимир Михайлович

Адрес организации: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
Тел.: +7 (495) 434-70-27; электронная почта: rudn@rudn.ru